

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

280

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul LEGASSE

Né le 24 Mai 1913, à Paris

ESSAI DE SYNTHÈSE

DES

CONCEPTIONS ACTUELLES

SUR LES ULTRA-VIRUS

Président de thèse : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

ANNÉE 1940

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Paul LEGASSE
Né le 24 Mai 1913, à Paris

ESSAI DE SYNTHÈSE
DES
CONCEPTIONS ACTUELLES
SUR LES ULTRA-VIRUS

Président de thèse : M. TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	Laignel-Lavastine
Hygiène et clinique de la première enfance	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	GUILLAIN.
Clinique des maladies mentales et des ma-	LEMIERRE.
ladies de l'encéphale	CUNEO
Clinique des maladies cutanées et syphi-	GOSSET
litiques	GREGOIRE
Clinique des maladies du système nerveux	LENCRMANT.
Clinique des maladies infectieuses	VELTER.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique ophtalmologique	JEANNIN.
Clinique urologique	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique d'accouchements	OMBREDANNE.
Clinique gynécologique	HARVIER.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	LEMAITRE.
pédie	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique médicale	M. VILLARET.
Clinique oto-rhino-laryngologique	TROISIER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	MATHIEU.
Clinique propédeutique	LAUBRY.
Clinique de la Tuberculose	CLOVIS VINCENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	N...
dulte	
Clinique cardiologique	HAZARD.
Clinique de neuro-chirurgie	MULON.
Assistance Médico-Sociale	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANCON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Chimie BOULANGER.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Pathologie médicale BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.

MM.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.
 Obstétrique LANTUEJOL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE GUY.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUR.
 Pharmacologie MME J. LEVY.
 Pathologie chirurgicale .. MÉNÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT UTZ.
 Médecine légale..... PIÉDEL ÈVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÉNÈQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOT H.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale .. HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VALLÉRY-
RADOT.
SEZARY.

Clinique
médica

MM.

BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
VELTER.

Clinique
chirurgicale

MM.

ECALLE
METZGER

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Education physique.....
Padiologie clinique.....
Stomatologie.....
Puériculture.....

CHAILLEY-BERT, agrégé.
LEDOUX-LEBARD.
RUPPE.
WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Sa vie fut un beau témoignage d'intelligence, d'énergie et de générosité.

A MA MERE

Qui nous dirigea dans le choix de nos études, je dédie spécialement cette thèse. Qu'elle y voie l'expression de mon affection.

A MON GRAND PERE, LE DOCTEUR CAMINO
(*in memoriam*)

A MA GRAND'MERE

A MES FRERES

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respec-
tueuse reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1932-1933

PROFESSEUR SERGENT

PROFESSEUR OMBREDANNE

1933-1934

PROFESSEUR VILLARET

DOCTEUR SCHWARTZ

1934-1935

PROFESSEUR HARVIER

DOCTEUR DARRE

1935-1936

DOCTEUR LEVAUD

PROFESSEUR SEZARY

PROFESSEUR LEMIERRE

PROFESSEUR GUILLAIN

1936-1937

PROFESSEUR CLAUDE

PROFESSEUR LEMAITRE

PROFESSEUR TERRIEN

PROFESSEUR MARION

INTRODUCTION

Avant d'examiner les différentes théories, souvent contradictoires, soutenues par des auteurs éminents sur la nature des ultra-virus, il nous paraît nécessaire de bien spécifier ce qu'il faut entendre par ce terme.

On désigne actuellement sous le nom d'ultra-virus, tout agent de maladies infectieuses et contagieuses, le plus souvent épidémiques, intéressant aussi bien le règne animal que le règne végétal, agents qui demeurent invisibles par les méthodes microscopiques habituelles, traversent les filtres en porcelaine ou en terre d'infusoire, de même que certaines membranes en collodion (ultrafiltration), et cela de manière permanente. Il faut donc écarter de cette classe les formes filtrantes de certains microbes, qui, si elles se rapprochent des ultra-virus par quelques caractères (difficulté de culture *in vitro*, petitesse des dimensions)) s'en écartent par d'autres plus spécifiquement biologiques (intensité du pouvoir pathogène, par exemple).

Par contre, on ne saurait séparer complètement les ultra-virus des bactériophages. « L'analogie entre

les bactériophages et certains ultra-virus, écrit G. Levaditi, du point de vue du mécanisme de leur activité, lytique pour les premiers, morbigène pour les seconds, est telle que quiconque désire aller aussi loin que possible dans l'analyse du problème est obligé d'envisager simultanément les uns et les autres... Le jour où l'on réussira à découvrir la véritable nature d'un de ces deux groupes d'éléments, lytique ou pathogène, le mystère qui enveloppe l'autre se dissipera comme par enchantement. »

Les analogies étroites, sinon l'identité, entre les bactériophages et les ultra-virus, et par ailleurs la plus grande facilité des recherches sur les agents lytiques (les essais s'effectuant exclusivement *in vitro*), ont amené les chercheurs à poursuivre leurs investigations sur un plan unique, au moins en ce qui concerne la nature du mystérieux élément qui est le support matériel des actions lysantes ou pathogéniques.

HISTORIQUE

Dès 1892, Iwanowsky avait découvert que la maladie du tabac appelée « mosaïque » était due à un agent contagieux et filtrable. Lorsqu'en 1898, Beyerinck refit la même découverte, il considéra cet agent comme un être vivant indépendant, puisqu'il était contagieux et se reproduisait abondamment de façon indéfinie, mais il crut qu'il s'agissait d'un fluide continu, diffusible, auquel il donna le nom de « *contagium fluidum vivum* ». Vers la même époque, Löffler et Frosch démontraient la filtrabilité du virus de la fièvre aphteuse. Et E. Roux pouvait écrire en 1903 : « Il existe tout un monde d'êtres invisibles, et, depuis longtemps, on est enclin à les rendre responsables de toutes les maladies dont le microbe n'est pas inconnu. Jusqu'en 1898, ces microbes invisibles n'étaient que des « êtres de raison » ; les travaux de ces quatre dernières années leur ont donné une réalité. »

A la fin de 1915, Twort décrivit la transformation vitreuse des microcoques de la lymphe vaccinale. Il suggéra, pour expliquer ce phénomène transmissible en série et dû à un agent invisible et filtrable, trois

hypothèses principales : celle d'un virus vivant, celle d'une espèce d'autolysine produite par le microbe et celle d'une quelconque « forme intermédiaire de vie » d'une nature encore inconnue. Plus tard, il réussit à réaliser le même phénomène lytique en s'dressant à des bactéries du groupe coli-typhique-dysentérique.

En 1917, d'Herelle, mettant en contact un filtrat de selles de dysentériques avec une culture jeune de ce bacille de Shiga, constata une dissolution complète de ce bacille, transmissible en série et due à un agent invisible et filtrable. Il considéra formellement cet agent comme une particule vivante, invisible, capable de s'attaquer par adaptation à toutes les bactéries et l'appela « *bactériophagum intestinale* » ou bactériophage : « De même que certaines maladies infectieuses des métazoaires sont provoquées par des ultra-virus, écrit-il, pareillement certaines bactéries sont parasitées par un nouveau genre d'ultra-germe, le bactériophage, et en subissent l'atteinte lytique. »

D'Herelle, ayant pu adapter le bactériophage du bacille de Shiga isolé des selles dysentériques, à toute une série de microbes intestinaux [bactérium coli, bacille typhique, les bacilles dysentériques, les Salmonella (1919)] soutint qu'il n'y avait qu'un seul virus bactériophage. Mais il s'agissait en réalité de bacilles appartenant à des groupes voisins.

En 1921, Gratia put obtenir un authentique bactériophage pour le staphylocoque. Or, ce bactériophage était tout à fait inactif sur tous les microbes sensi-

bles au bactériophage de d'Herelle et réciproquement. Avec la collaboration de Jaumain, il put arriver à préparer des sérums contre le bactériophage du staphylocoque. Il constatèrent que ces sérums étaient rigoureusement spécifiques : ils neutralisaient de façon totale le bactériophage homologue, mais étaient inactifs contre le bactériophage hétérologue.

Poussant plus loin ses recherches, Gratia parvint à mettre en évidence deux groupes de bactériophages staphylococciques, l'un composé de bactériophages multivalents, actifs sur un très grand nombre de souches de staphylocoques, l'autre de bactériophages univalents, uniquement actifs sur une seule souche de staphylocoque.

L'existence, la pluralité, l'autonomie des ultra virus et des bactériophages étaient définitivement établies. Les discussions sur leur nature allaient opposer les savants.

CARACTERES GENERAUX DES ULTRA-VIRUS

Avant d'aborder l'examen des diverses théories qui se sont opposées sur la nature des ultra-virus, c'est-à-dire en réalité sur les conditions minima du problème de la vie, il nous paraît indispensable de donner un bref résumé de ce qui paraît être le résultat des travaux entrepris dans les grands centres scientifiques sur les caractères généraux de ces « êtres de raison ».

D'après C. Levaditi, voici quels sont ces caractères:

Les ultra-virus sont :

- 1°) Pathogènes et jamais saprophytes ;
- 2°) Ils sont multiples, en ce sens que les maladies qu'ils engendrent ne sont pas dûes à un seul ultra-virus, ou à un groupe restreint d'ultragermes, mais chacune d'elles est déterminée par un élément rigoureusement individualisé ;
- 3°) Ils sont spécifiques, leur spécialité absolue étant démontrée par les données suivantes ;
 - a) action pathogène différente d'un virus à l'autre ;
 - b) affinité élective de chaque ultragerme, soit pour les espèces animales et végétales qui en subis-

sent l'atteinte, soit pour les divers systèmes tissulaires de l'organisme réceptif ;

c) potentiel antigénique particulier à chaque ultragerme, trouvant son reflet dans la manière dont l'organisme contaminé, ou vacciné artificiellement, réagit à son égard par la production d'anticorps spécifiquement électifs ;

4°) Ils sont invisibles par les méthodes microscopiques ordinaires, ou, s'ils sont optiquement saisissables, c'est grâce à des techniques adéquates, auquel cas ils apparaissent corpusculaires et plus petits que les plus infimes germes cultivales connus ;

5°) Ils traversent, tout au moins dans certaines conditions, les filtres en porcelaine ou en terre d'infusoires imperméables à la plupart des microbes, de même que certaines membranes en collodion (ultrafiltration). D'où toute une technique nouvelle permettant d'en calculer, approximativement, cela s'entend, les dimensions, lesquelles diffèrent d'un ultravirus à l'autre. Encore une preuve en faveur de leur diversité ;

6°) Point capital : ils sont parasites obligatoires, en ce sens qu'en dépit d'innombrables et persévérants efforts, il a été impossible, jusqu'à ce jour, d'en réaliser la culture sur des milieux inertes, inanimés. Les ultra-virus ne pullulent, en effet, qu'en présence des cellules vivantes, peu importe si ces cellules appartiennent à l'organisme animal ou végétal contaminé, ou si elles sont en état de prolifération ou de survivance *in vitro* (cultures cellulaires).

Les bactériophages, de leur côté, sont :

1° Bactériolytiques et nullement saprophytes, en ce sens que leur existence se traduit exclusivement par l'action nocive qu'ils exercent sur les microbes sensibles à leur égard ;

2° Ils sont multiples. En effet, les phénomènes lytiques qu'ils engendrent en présence d'un nombre, pour ainsi dire incalculable de bactéries, ne sont pas attribuables à un seul bactériophage, ou à un groupe restreint d'espèces bactériophagiques, mais à autant de phages qu'il y a d'espèces, de variétés, voire même de souches microbiennes lysables ;

3° Ils sont spécifiques, leur spécificité rigoureuse étant mise en lumière par les propriétés suivantes :

- a) Action lytique quantitativement, et, parfois, qualitativement, différente d'un phage à l'autre ;
- b) Potentiel antigénique particulier à chaque principe lytique, ayant son reflet dans la réactivité des organismes immunisés (élaboration d'anticorps correspondants, spécificité d'espèces ou de groupes de phages) ;

4° Ils sont insaisissables par les méthodes microscopiques ordinaires, mais visibles par des procédés optiques et photographiques adéquats, auquel cas ils révèlent une forme nettement corpusculaire ;

5° Ils sont filtrables et ultrafiltrables, les méthodes d'ultrafiltration permettant d'en préciser, approximativement, les tailles, lesquelles diffèrent d'un phage à l'autre ;

6° Ils sont parasites obligatoires des microorganismes réceptifs, étant incapables de se multiplier en dehors de leur présence. Cette multiplication exige, d'ailleurs (et c'est là un point dont l'importance ne saurait échapper), une pullulation préalable de la culture microbienne destinée à devenir leur proie ;

7° Ils sont, de même que les ultragermes, plus ou moins thermolabiles et peuvent se conserver *in vitro* pendant des temps indéfinis, tout en subissant une atténuation progressive de leur activité lytique ;

8° Leur activité est discontinue. Par conséquent, la propriété lytique est rattachée à des particules de matière parfaitement délimitée. D'après Gratia, « il existe une relation numérique rigoureuse entre le nombre des phages et la concentration en bactériophage » ;

9° L'activité lytique est précédée par la fixation du phage sur les microbes sensibles ;

10° Les bactériophages sont doués de propriétés antigéniques spécifiques et essentiellement différentes de cellules des microbes auxquels ils s'attaquent ;

11° Enfin, ils sont adaptables. Ils se comportent, sur ce plan, à la manière de certains ultra-virus pathogènes pour les animaux et les plantes.

Précisons quelques-uns de ces points.

Les ultra-virus, de même que les bactériophages, sont invisibles par les méthodes microscopiques ordinaires : En 1903, Léo Errera, étudiant la limite de petitesse des êtres vivants, écrivait : « Il semble que la recherche optique des microbes invisibles n'ait quel-

que chance d'aboutir dans un avenir prochain que par l'une des trois méthodes que voici. D'abord, par des procédés convenables de fixation et de coloration... en second lieu, il faudrait essayer un éclairage monochromatique, bleu. Enfin, il y aurait lieu de recourir à la microphotographie, en faisant usage d'objectifs apochromatiques et d'un éclairage par des rayons très réfrangibles. » Et à la même époque, Roux déclarait : « Les dimensions de ces microbes (ultravirus) sont voisines des longueurs d'onde de la lumière. Pour les rendre distincts, il faudrait employer des radiations plus courtes, et elles ne seraient pas perçues par notre œil. Il est vrai qu'on peut lui substituer une plaque photographique, et nous verrons, peut-être un jour, l'image photographique de ces petits êtres vivants, si, toutefois, on surmonte la difficulté de la mise au point. »

Par l'emploi de la lumière ultra-violette et de lentilles de quartz, par celui plus récent du microscope électronique à rayons cathodiques, on est arrivé à augmenter considérablement la puissance des microscopes (15 fois environ pour le microscope électronique). Nous pouvons simplement rappeler que le 22 août 1938, au Congrès International de Médecine Vétérinaire de Zurich, au cours d'une séance consacrée à la fièvre aphteuse, M. le professeur Gerlach a pu montrer le virus aphteux au microscope.

MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE :

Il a été possible d'aller plus loin encore. Pratiquement, le microscope optique, même avec le secours des radiations ultra-violettes, ne permet pas de distinguer des détails de moins de un dixième de micron, car la diffraction limite le pouvoir séparateur des meilleures lentilles. De plus, quels que soient les perfectionnements des instruments d'optique, ils ne peuvent pas montrer les objets dont la longueur est plus faible que celle de la plus petite onde lumineuse qui est de 42 cent-millièmes de millimètre ($0 \mu 42$). Ces objets, en effet, sont trop petits pour intercepter les rayons lumineux, il est donc impossible d'en obtenir des images réelles ou virtuelles. Pour aller plus avant, il était nécessaire de diminuer encore la longueur d'onde des radiations utilisées, c'est-à-dire de travailler avec les rayons X. Malheureusement, on ne connaît pas, à ce jour, de dispositif jouant le rôle de lentille pour les rayons X. Le microscope à électrons fait appel à des longueurs d'onde beaucoup plus petites encore que celle des rayons X.

Les radiations pénétrantes sont formées par des ondes associées aux électrons rapides. Un électron accéléré dans un champ de 150 volts possède une longueur d'onde de un dix millionième de millimètre. Les faisceaux électroniques offrent, au point de vue des lois physiques, les mêmes possibilités que les rayons lumineux : ils se propagent en ligne droite dans le vide ; ils peuvent être concentrés ou réfractés non plus par des lentilles, mais par des champs

électro-magnétiques suivant des lois analogues à celles de la lumière à travers les lentilles. Finalement, comme ils peuvent rendre lumineux un écran garni de matière fluorescente ou impressionner la plaque photographique, toute image formée par un faisceau d'électrons peut être vue ou photographiée.

Les difficultés de réalisation du microscope électronique sont considérables, elles ont cependant toutes été surmontées. Sans entrer dans les détails, il suffira de mentionner que l'appareil exige le vide absolu, car les électrons ne conservent leur vitesse que dans ces conditions physiques. Il en résulte que la matière à examiner avec le porte-objet sur lequel elle est placée, ainsi que l'écran fluorescent ou la plaque photographique doivent être disposées dans le vide lequel est sans cesse entretenu par de puissantes pompes. La source des faisceaux d'électrons est une cathode froide portée à un potentiel négatif très élevé (plusieurs dizaines de milliers de volts). La tension dans la cathode et l'intensité du courant dans les bobines productrices de champs magnétiques doivent être rigoureusement constantes pour que la mise au point soit possible. Ces conditions impliquent de grandes difficultés techniques en une extrême exactitude de construction. Le pouvoir séparateur du microscope réalisé sur ces bases en Allemagne atteint un cent-millième de millimètre, c'est-à-dire que deux points séparés l'un de l'autre par la distance de un cent-millième de millimètre peuvent être distingués. En outre, les images photographiques obtenues sont

d'une netteté telle qu'elles peuvent subir aisément un agrandissement égal à 3. On arrive ainsi à l'ordre de grandeur du millionième de millimètre. C'est dire qu'on entre dans un domaine qui, jusqu'ici, était celui de l'invisibilité absolue. Or, c'est précisément dans ce domaine que se passe la vie organique des ultra-virus. Il n'est pas encore possible de prévoir ce que donnera son exploration à l'aide du microscope électronique dont il n'existe pour le moment que deux exemplaires : l'un en Allemagne, l'autre à la Faculté des Sciences de Besançon.

ULTRA-CENTRIFUGATION :

Un autre appareil dont la récente introduction dans la technique biologique a permis de faire un grand pas dans la connaissance des ultra-virus et même de percer le mystère de la nature de plusieurs d'entre eux est l'ultracentrifuge. Il s'agit de turbines généralement actionnées par l'air comprimé qui permettent d'obtenir des vitesses de rotation de cent mille tours à la minute. L'air comprimé sert à la fois d'énergie motrice et de support à la turbine. Celle-ci, ne reposant que sur un fluide gazeux en voie de détente, il en résulte une suppression complète des frottements métalliques. Les grandes vitesses peuvent ainsi être atteintes et prolongées sans aucune augmentation de la température.

Quelles que soient les techniques employées, les divers ultragermes apparaissent alors comme des gra-

nulations rondes ou ovalaires, parfois avec un aspect bacilliforme (mosaïque du tabac), dont le diamètre varie d'un germe à l'autre. Ces dimensions correspondent, d'ailleurs, à celles calculées par les données fournies par la centrifugation différentielle et par l'ultrafiltration. Sans vouloir entrer dans le détail de ces procédés de laboratoire, nous indiquerons les dimensions qui paraissent actuellement acquises :

ULTRAVIRUS OU BACTÉRIOPHAGES

	Diamètre moyen en μ	
Fièvre aphteuse.....	8	à 12
Phage S 13.....	8	à 12
Poliomyélite	12	à 17
Phage C 13.....	15	à 20
Looping-ill	15	à 20
Fièvre jaune.....	18	à 27
Mosaïque du tabac.....	18	à 38
Phages C 36 à D 48.....	20	à 30
Encéphalite équine.....	20	à 30
Phage coli S.....	20	à 50
Encéphalite St Louis.....	22	à 33
Rift Valley fever.....	23	à 35
Phage mégathérium.....	30	à 40
Phages D 50 à D 54.....	30	à 45
Phages C 16— 7 R 6.....	30	à 40
Phages S 2 — Krüeger D 4 D 12....	50	à 75
Peste aviaire.....	60	à 90
Stomatite vésiculeuse.....	70	à 100

Sarcome de Rous.....	70 à 105
Phage subtilis.....	80 à 120
Newcastle dis.....	80 à 120
Influenza humaine et porcine.....	80 à 100
Laryngo-trachéite	82
Maladie de Borns.....	85 à 125
Ectromélie	100 à 150
Herpès	100 à 150
	Et jusqu'à
	300
Rage fixe.....	140 à 210
Rage des rues.....	160 à 240
Vaccine	125 à 175
Maladie des canaris.....	125 à 175
Maladie de Nicolas-Favre.....	125 à 175
Laryngo-trachéite	135

On voit que :

1°) L'échelle des grandeurs des ultra-virus et des bactériophages est vaste :

2°) Elle est graduée progressivement ;

3°) Les agents lytiques se groupent généralement parmi les éléments à dimensions très réduites ;

4°) Les dimensions calculées par des méthodes différentes se montrent assez identiques.

On peut se demander si une particule ayant la taille indiquée par le calcul représente en réalité l'unité active, ou bien si elle est enrobée dans une enveloppe plus ou moins épaisse que lui fournissent les matériaux environnants. Mais les différentes expériences menées sur les associations dans le même mi-

lieu d'ultragermes ou de bactériophages de dimensions très différentes ont montré l'indépendance des dimensions moyennes des ultragermes et du milieu qui les enferme.

Léo Errera devait également voir se réaliser son autre desideratum. Dès 1904, Borrel appliquait le mordant de Loeffler à la coloration des virus. Par sa méthode de surcoloration, il mit en évidence dans les tissus atteints de l'épithélioma contagieux des oiseaux des agglomérations de minuscules granulations faisant défaut dans les tissus normaux. Il utilisa ensuite cette méthode pour d'autres maladies à virus. Ces « corps élémentaires » comme ils furent primitivement désignés, ont été découverts par de nombreux auteurs dans tout au moins sept maladies à virus. Les données actuelles tendent à prouver, déclare C. Levaditi, « que les corps élémentaires, apparaissant dans les cellules réceptives lors de la pullulation des ultravirus dans ces cellules, se comportent comme s'ils étaient de la matière organisée, douée d'une certaine activité vitale. Ils sont, en effet, corpusculaires, thermosensibles, virulents, immunogènes, agglutinables par les sérums spécifiques, et parfaits antigènes quant à leur comportement à l'égard de la fixation de l'alexine. Au surplus, ils offrent une constitution chimique complexe, à laquelle participent, à des titres divers, des protéines, des hydrates de carbone, des lipoides et des principes inorganiques ».

Deux hypothèses peuvent être formulées à ce sujet. D'après la première, les corps élémentaires ne seraient que des agrégats d'unités virulentes ultrami-

croscopiques ; suivant la seconde, on peut concevoir que chaque corps élémentaire correspond à une seule de ces unités, laquelle serait enrobée dans une coque de matière organique ne lui appartenant pas en propre. Les qualités antigéniques et l'agglutinabilité des corps élémentaires seraient précisément liées à cette enveloppe enrobante par phénomène d'absorption. Le problème n'est pas encore élucidé.

Le fait que les ultravirus sont invisibles et ultrafiltrables, propriétés qui ne sont dues qu'à leur extrême petitesse, pourrait peut-être expliquer la possibilité de certains cas d'épidémies dues à ces ultragermes. Une observation de Ricardo Jorgues (in P. Hauduroy) est fort instructive. Aux Açores, en 1923, vient aborder un bateau venant de la Guadeloupe. On débarque un noir atteint d'une éruption diagnostiquée variole. Toutes les précautions avaient été prises. On le transporte à l'hôpital, on l'isole, on désinfecte. Il s'agissait en réalité d'un cas d'alastrim. La maladie, malgré toutes les précautions, se répand dans la ville d'abord, puis dans l'île et touche en moins d'un an 15.000 personnes.

Supposer que le virus peut se transmettre par l'air, à grande distance, n'est pas une hypothèse à rejeter absolument. Velu a étudié au Maroc l'épidémiologie de la variole des porcelets. « Le malade, dit-il, est le vecteur essentiel du contagion qu'il peut transmettre par contact direct à tous les porcelets qui vivent avec lui. Cela n'explique pas l'apparition dans les porcheries d'épizooties de variole sans contagion d'origine, sans importation apparente.

« Le virus n'adhère pas seulement au corps du malade et aux objets souillés, il se mêle à l'atmosphère qui l'environne, englobé dans les particules qui se détachent du tégument cutané.

« Il faut tenir compte de la poussière provenant du sol souillé par les croûtes ou la lymphe, et du vent. En 1913, la variole fait son apparition en Chaouia, près de la côte, sur le territoire de Bouznika. De là, elle s'est répandue dans les exploitations de Boulhaut, en suivant la direction du vent. »

Nous insisterons également sur le parasitisme obligatoire des ultra-virus et des bactériophages. C. Levaditi a pu énoncer qu'en dépit de nombreux et persévérants efforts accomplis par les bactériologistes les plus éminents, il a été impossible de cultiver les ultra-virus et les bactériophages en dehors des éléments vivants (cellules et bactéries) pour lesquels ils offrent une affinité élective. « Si ces éléments sont, par ailleurs, susceptibles de survivre et de pulluler *in vitro*, la culture de l'ultragerme accompagnera la leur ; sinon, l'ultravirus ne se multipliera que dans l'organisme. »

On n'est parvenu, en effet, à les cultiver *in vitro* que dans des cultures de tissu ou, plus simplement, tout au moins pour la vaccine, dans le milieu de W. B. Maitland et M. C. Maitland encore simplifié par Rivers, qui consiste en une suspension, dans le liquide de Ringer, d'une pulpe de tissu broyé.

Et il existe une curieuse relation entre la multiplication du bactériophage ou des virus, d'une part, et

la croissance du microbe ou des cellules réceptrices, d'autre part. Il est un stade où les cellules sont très vulnérables aux agents les plus divers : ce stade est celui de la division cellulaire. Il est vraisemblable que les microbes et les cellules végétales ne sont vulnérables respectivement au bactériophage et au virus des plantes qu'au moment de la mitose. Ainsi pourrait-on concevoir aisément cette curieuse relation et s'expliquer que bactériophagie et virose des plantes soient des maladies de la croissance. Dès 1920, Gratia avait observé que la lyse était précédée d'une vague de multiplication cellulaire. Cette notion fut précisée par Doerr et Gruninger, de façon quantitative à l'aide de numérations microbiennes, puis objectivée par Bronfenbrenner à l'aide de la micro-cinématographie.

Par leurs recherches sur la multiplication de la vaccine *in vivo*, Levaditi et Nicolau arrivaient, en 1923, à des conclusions semblables. Ils avaient repris l'expérience de Calmette, qui consiste à injecter le virus vaccinal dans les veines d'un lapin dont un endroit de la peau a été préalablement épilé. Ils purent déduire de leurs observations que si des pustules vaccinales se développent à cet endroit, c'est que, au cours du processus de cicatrisation des lésions produites par l'épilation au niveau des follicules pileux, il se fait une hypermultiplication des cellules épithéliales malpighiennes, à la faveur de laquelle le virus vaccinal viendra s'y fixer et s'y multiplier. Injectant alors du virus vaccinal dans les veines de souris aux-

quelles des tumeurs ont été greffées, ils constatent une localisation et une multiplication intense du virus vaccinal dans la tumeur, siège de nombreuses mitoses. Il en est tout au moins ainsi si la tumeur est de nature épithéliale cutanée ; il n'en est rien si la tumeur est sarcomateuse, c'est-à-dire de nature conjonctive.

NATURE DES ULTRA-VIRUS :

Envisagée du plan théorique, la nature des ultra-virus et des bactériophages ne peut comporter que les hypothèses suivantes :

Les ultragermes et les agents lytiques seraient :

I. Des éléments matériels organisés et vivants, capables d'assimiler et pourvus d'aptitudes prolifératives, susceptibles de variations, donc d'adaptions, en d'autres termes, doués de cette plasticité qui caractérise la matière vivante parfaite telle que nous la concevons en l'état actuel de nos connaissances biologiques ;

II. Des éléments matériels organisés et vivants, mais dont la vie plus primitive, diffère de celles des cellules animales et végétales autonomes.

III. Des éléments matériels organiques, mais dépourvus d'organisation proprement dite, donc de « vie », se comportant à la manière des enzymes, et dont l'activité est régie par les lois qui président aux processus diastasiques ;

IV. Des éléments matériels organiques.

Examinons successivement chacune de ces hypothèses par rapport aux données expérimentales.

HYPOTHÈSE N° 1 :

Éléments matériels organisés, vivant d'une vie normale. — Cette hypothèse fut la première en date. Au début de ce siècle, lorsque Roux décrivait les principales caractéristiques des ultragermes, personne ne doutait qu'il put y avoir autre chose qu'une différence de taille entre les « êtres de raison » et les microbes connus. Pour d'Hérelle, le bactériophage est un ultravirus (protobe), parasite du microbe lysable, venant du dehors, et constitué par de la matière organisée vivante.

Les présomptions en faveur de la nature corpusculaire organisée, et, par conséquent vivante, des ultravirus et des bactériophages étaient nombreuses. C'étaient leur activité discontinue, leur visibilité, la pluralité de leurs dimensions établies par l'infiltration, l'étude de leur constitution qualitative et quantitative. D'après Schlesinger, l'analyse élémentaire d'agents lytiques préalablement purifiés permettrait de déceler 13,2 % N ; 6,4 % H ; 42 % C et 3,7 % P. Ces chiffres indiquent que les corpuscules bactériophagiques sont constitués principalement par des matières protéiques, la présence de 3,7 % P plaidant en faveur de leur teneur en nucléo-protéides : c'est là, à peu de chose près, la constitution chimique des bactéries.

D'autres arguments sont encore d'une valeur plus considérable, notamment la capacité proliférative des ultragermes. Personne ne peut douter que les ultra-

virus et les bactériophages sont susceptibles de pulluler de façon parfois pondérable, sitôt qu'ils se trouvent en présence d'éléments cellulaires réceptifs. Et non seulement les ultragermes peuvent, dans des conditions requises, se multiplier pour ainsi dire à l'infini, mais ils se montrent encore adaptables et plastiques. Le virus rabique, considéré comme un ultragerme à affinité exclusive pour les neurones est capable de se développer et de déterminer l'apparition de corps de Negri dans les épithéliums cornéens. (Levaditi et Mlle Schoen). Quant à la plasticité, elle ressort nettement du caractère réversible de certaines influences atténuantes exercées par des facteurs physiques ou chimiques sur les agents lytiques. Stassans et de Beaufort ont pu obtenir « l'endormissement » passager du bactériophage par les anesthésiques. Lominsky a montré que « le bactériophage, avant d'être détruit par l'élévation de la température, subit une action spontanément réversible ».

Si l'on ajoute à ces faits l'extrême pluralité, la variabilité des éléments virulents spécifiques et des bactériophages, nous aurons complété le faisceau de présomptions plaidant en faveur de la première hypothèse : les ultravirus et les bactériophages sont constitués par de la matière vivante organisée si tant est qu'il soit possible de définir la vie avec toute la certitude désirable.

HYPOTHÈSE N° II :

Eléments matériels organisés vivant d'une vie primitive. — S'il est exact que nous pouvons nous imaginer les conditions requises pour qu'un complexe protéo-lipido-hydrocarboné puisse se prévaloir du titre de matière vivante organisée, nous concevons également l'existence de multiples degrés dans l'organisation d'une telle matière. Les ultravirus et les bactériophages seraient-ils des êtres vivants, doués d'une organisation particulière, sensiblement différente de celles des cellules animales ou végétales ?

A la différence de la plupart des cellules animales et végétales, en effet, les ultravirus et les bactériophages sont essentiellement des parasites obligatoires. Le fait ne leur est pas absolument spécifique : nous connaissons, en effet, des exemples de micro-organismes qui ne sauraient être cultivés *in vitro* (type virulent du *treponema pallidum*, bacille de la lèpre, (?), hématozoaires, etc.). Mais la généralité de l'incapacité, dans le monde des infiniments petits, de se multiplier sur des milieux inertes et de réaliser des synthèses aux dépens de principes inanimés est à l'heure actuelle absolue. Peut-être est-ce dû à l'imperfection de nos méthodes de culture, mais en attendant nous sommes contraints de considérer ce parasitisme comme une nécessité inéluctable et nous devons en déduire que l'organisation de la matière entrant dans la constitution des ultragermes et des agents lytiques, n'est pas la même que celle des cellules animales et

végétales autonomes, attendu qu'il lui manque l'essentiel : le potentiel assimilatif pouvant s'exercer dans des milieux inertes.

Ce qui confirme cette servitude obligatoire des ultravirus et des bactériophages, écrit C. Levaditi, c'est, d'abord, « l'absence d'éléments semblables vivant à l'état de saprophytes ». D'après lui, les germes filtrables et cultivables isolés par Laidlaw et Elford des eaux d'égout de Londres, les corpuscules photographiés par Barnard et paraissant se multiplier dans certains milieux non ensemencés, ne sauraient être considérés comme de véritables ultragermes.

La nature organisée et vivante des ultravirus et des bactériophages est admise par un grand nombre de chercheurs : « Le meilleur moyen de se figurer le mode d'action des causes provocatrices des maladies à virus, écrivent Burnet et Andrews, est de considérer les ultragermes comme des micro-organismes vivants, constituant des unités biologiques indépendantes et qui, lors de leur multiplication, héritent de leurs caractéristiques particulières, se reproduisent pareils à eux-mêmes ». « On a réussi, déclare Bechhold, à calculer les dimensions des virus infravissibles par des méthodes offrant toutes garanties. Les valeurs ainsi obtenues montrent qu'il n'y a plus aucune raison d'admettre la nature diastasique de ces éléments ».

Le parasitisme rigoureux des ultravirus et des agents lytiques suggère l'idée que la matière organisée de ces « êtres de raison » est incomplète, en ce

sens qu'elle est incapable d'assimiler par ses propres moyens, les éléments nutritifs que lui fournit le monde inanimé. Pour vivre et pulluler, ultragermes et phages exigent le concours de la cellule vivante, non seulement vivante dans le sens propre du mot, mais encore en voie de multiplication active, en d'autres termes dans un état comportant une intensification des échanges.

Mais cette matière incomplète se montre d'autre part, en général, plus résistante aux agents extérieurs que la matière plus délicatement agencée des cellules autonomes. Doerr a pu s'étonner de voir des bactériophages reprendre instantanément leur activité après plusieurs années de conservation. Le virus découvert par Kenneth Smith, qui provoque une nécrose locale des racines du tabac, peut encore être actif après plusieurs semaines de séjour dans l'alcool.

Les ultravirus et les bactériophages pourraient donc appartenir aux formes dénommées par Twort « formes intermédiaires » ou « formes précellulaires de la vie ». C. Levaditi émet à ce sujet l'hypothèse suivante : « Il apparaît vraisemblable que lors de la synthèse de la matière organisée et vivante à la surface du globe (par un mécanisme, d'ailleurs totalement inconnu), cette synthèse ne fut ni brusque, ni parfaite d'emblée. Elle a comporté des stades progressifs ou alternants, et a procédé par tâtonnements, par étapes, du simple au plus complexe. Une pluralité qualitative s'en est suivie, ayant, pour corollaire, l'existence simultanée de variétés différentes les unes

des autres, précisément par le degré de perfection de cette organisation. Parmi ces variétés, il y en eut de fort simples, éphémères, sitôt disparues qu'ébauchées, et d'autres plus complètes, quoique insuffisamment autonomes, et qui n'auraient pas survécu sans le concours de cellules douées d'une vie totalement indépendante. Il s'est créé de la sorte un état de parasitisme obligatoire, condition essentielle de la pérennité du « plasma ancestral inachevé ». Les représentants actuels de ce plasma ancestral sont, on le devine, les ultravirus et les bactériophages, et aussi, peut-être, d'autres états de la matière organisée vivante ignorés de nous. L'adaptation de ces éléments virulents ou lytiques aux organismes complets, leur accrochage aux cellules ou aux bactéries, se sont effectués suivant les lois du pur hasard, et ont, de toute évidence, suivi de près la différenciation évolutive ou mutative des espèces animales ou végétales. Il y a eu, dans la circonstance, un véritable modelage, d'où est résulté ce caractère, apparemment imprévisible et tant soit peu arbitraire, qu'est l'affinité élective ».

HYPOTHÈSE N^o III :

Eléments matériels organiques se comportant à la manière des enzymes. — Déjà contestée en 1919 par Kabeshima, la nature vivante du bactériophage fut formellement niée en 1920 par Bordet et Ciuca. Introduisant une culture de *Bactérium coli* normale

dans la cavité péritonéale d'un cobaye, en quelque sorte récipient stérile et étanche de Redi, Bordet et Ciuca voient apparaître dans l'exsudat péritonéal un bactériophage actif pour le bactérium coli. Etant donné le dogme formel de la non génération spontanée des êtres vivants, Bordet et Ciuca en concluent que le bactériophage ainsi apparu ne peut être vivant. Ayant d'autre part constaté que le bactérium coli, retiré de l'exsudat péritonéal où est né le bactériophage, présente des caractères nouveaux, que les cultures sont devenues résistantes à ce bactériophage et qu'elles en contiennent en abondance au cours de leurs repiquages successifs, ils en concluent que sous l'influence des leucocytes une « viciation nutritive » s'est produite dans le bactérium coli, entraînant une variation microbienne dorénavant héréditaire, et qui comporte l'acquisition de sécréter une diastase bactériolytique. Bordet et Ciuca pensent que la bactériophagie ou « autolyse microbienne transmissible » comme ils l'appellent, est due à une diastase soluble produite par le microbe lui-même.

Se basant sur cette expérience, Wollman applique au phénomène de la bactériophagie la théorie mendélienne des supports matériels des caractères héréditaires. « Admettons un instant (et c'est la seule hypothèse qu'exige notre conception), affirme Wollman, que les supports matériels (les facteurs, comme disent les généticiens) de ces caractères, présentent, dans certains cas, une constitution physico-chimique relativement simple, et qu'ils soient, par là même,

assez stables pour pouvoir se conserver dans le milieu extra-cellulaire. De tels caractères pourront être transmis, non seulement de la cellule-mère aux cellules filles, mais également, par le milieu extérieur, des cellules atteintes aux cellules normales de la même espèce ou des espèces voisines »... Considérons une variation comme celle qui détermine la « variation nutritive héréditaire » de Bordet et Ciuca. Liée à un caractère de facteurs stables, ceux-ci seront, du fait même de la lyse, mis en liberté dans les milieux extérieurs. Ils s'y conserveront à l'état inerte, jusqu'au moment où ils se trouveront en présence de cellules appropriées. Pénétrant dans celles-ci, ils leur conféreront le caractère dont ils sont porteurs, c'est-à-dire la tendance à la lyse et ainsi de suite. »

A la théorie des « gènes », C. Levaditi objecte que l'expérience a prouvé que la survivance des ultravirus et des bactériophages se compte par années et qu'en outre, ils montrent aux agents physico-chimiques, une résistance beaucoup plus grande en général que celle des cellules autonomes.

« On se demande, à juste raison, comment des parties intégrantes de la cellule animale, ou végétale, participant à ce complexe infiniment fragile qu'est l'architecture cellulaire, pourraient vivre une telle vie indépendante et acquérir une pareille résistance, hors de cette cellule. Peut-on s'imaginer que les chromosomes, supports matériels des caractères mutatifs (Morgan), ou le centrosome, puissent se libérer de l'élément cellulaire et vivre une vie, certes latente,

mais une vie tout de même dans le milieu ambiant ? »

D'autres arguments ont été fournis en faveur de l'origine endogène des ultravirus ou des bactériophages. L. E. Den Dooren De Jong constate que l'agent lytique contenu dans les spores du *Bac. megathérium* résiste à des élévations de température (85° à 100°) qui détruisent le phage contenu dans le filtrat de cultures. Il paraît en résulter que l'élément lysogène contenu dans la spore préexistait dans cette spore. Mais rien ne prouve que les corpuscules phagiques présents dans le milieu ambiant n'ont pas été absorbés par la bactérie et ses spores. Cowles et Adant ont, en effet, montré que des spores de bacilles non spontanément lysogènes, mais artificiellement contaminés par du bactériophage exogène, conservent également après chauffage à 100° leur propriété bactériophagique acquise.

Un fait très favorable à la théorie endogène du bactériophage fut révélé par Lisbonne et Carrière. Il existe des souches microbiennes, de *bactérium coli* notamment, qui paraissent tout à fait normales, ne manifestent aucun symptôme de bactériophagie ; or, ces souches entretiennent en abondance dans leurs cultures, des bactériophages très actifs pour d'autres microbes voisins, tels le bacille de Shiga ou d'autres souches de *bactérium coli*. On dirait que chez ces souches « lysogènes », le bactériophage est un produit de l'activité normale du microbe et représente l'arme physiologique d'un antagonisme microbien.

Mieux encore, soumettant ces souches lysogènes à l'isolement, Bordet a constaté que toutes les colonies ainsi isolées et repiquées engendrent du bactériophage ; mais du bactériophage d'inégale puissance. A cet égard, il existe entre elles une véritable hiérarchie, de sorte que le bactériophage produit par certaines colonies est si puissant qu'il attaque non seulement les individus d'espèces voisines, mais même des individus provenant d'autres colonies de cette même culture lysogène et qui, elles, produisent un bactériophage plus faible. Bordet en déduit que tout microbe secréterait normalement du bactériophage ; celui-ci serait l'agent physiologique d'un mécanisme d'auto-sélection, grâce auquel sont assurées la suprématie et la pérennité des individus les plus forts au détriment des individus les plus faibles ; ainsi serait conservé le patrimoine des caractères fondamentaux de la race contre toute tendance spontanée à l'affaiblissement et à la dégénérescence. Le bactériophage serait donc un agent essentiel de l'hérédité.

Quoi qu'il en soit, les théories endogènes de la nature des bactériophages et des ultragermes sont actuellement défendues par de nombreux savants parmi les plus illustres et l'on n'accueillerait plus avec autant de dédain des théories comme celle de San Felice imaginant, en 1913, pour le *molluscum contagiosum*, en 1915 pour la rage, que les agents de ces maladies infectieuses ne seraient pas des virus parasites vivants, mais bien des substances toxiques produites par les cellules elles-mêmes.

HYPOTHÈSE N° IV :

Éléments matériels inorganiques. — C'est avec ce même dédain qu'était envisagée encore tout récemment cette hypothèse, lorsque toute une série de découvertes retentissantes vinrent surprendre le monde scientifique : il s'agissait de la cristallisation des ultravirus pathogènes pour les végétaux.

C'est à Stanley que revient le mérite d'avoir, le premier, réalisé une purification du virus de la mosaïque du tabac, allant jusqu'à la cristallisation d'une protéine, fortement et spécifiquement virulente. Une telle protéine, purifiée et cristallisable, est morbigène à des dilutions infinitésimales. Cette protéine est-elle pure ? Impossible de l'affirmer, dit l'auteur, car les corps chimiques de cet ordre renferment pour la plupart au moins 10 % d'impuretés. Les caractères distinctifs de la protéine pathogène sont, d'après Stanley, sa virulence spécifiquement définie, sa constitution chimique, son spectre d'absorption dans les rayons ultraviolets, son point isoélectrique, sa biréfringence d'écoulement, sa réactivité vis-à-vis des antisérums spécifiques.

« Toute la science chimique est basée sur la détermination des substances d'après de telles propriétés, dit Stanley, et je considère l'identification de la protéine de la mosaïque du tabac au moyen de ces propriétés, comme aussi valable que la détermination d'un microbe selon les méthodes bactériologiques. »

On est parvenu à obtenir un certain nombre de ces

protéines correspondant à autant de maladies différentes. La méthode de l'ultrafiltration d'Elford a permis de déterminer les dimensions approximatives des unités virulentes. Elles varient suivant les espèces d'ultravirus entre 17-25 μ et 30-45 μ . La purification semble déterminer une augmentation de volume, du fait de l'agglomération des particules entre elles. Contrairement à tous les ultravirus des maladies animales, ceux des végétaux sont solubles dans l'alcool à 80 % et dans l'acétone.

L'analyse chimique révèle la présence des éléments essentiels entrant dans la matière vivante. Voici quelques chiffres d'après Bawden et Pirie :

C	Mosaïque du tabac pour 100	Concombres pour 100	Virus X pomme de terre pour 100	Bushy Stunt pour 100
C.	49,3	50,0	47,7	47,0
H.	7,2	7,10	7,1	7,3
N.	14,4	15,3	15,9	16,0
S.	0,24	0	0	—
P.	0,45	0,55	0,4	1,3
Cendres.	1,5	1,0	2,0	—
Hydrates de carbone.	2,5	2,20	2,5	6,0

Un certain nombre d'agents physiques et chimiques modifient la constitution de la nucléo-protéine virulente et en suppriment l'activité biologique, mais dans certaines conditions il s'agit d'un phénomène réversible. La réaction provoquée par l'adjonction de formol, par exemple, s'accompagne d'une perte en

N. Par élimination de l'excès de formol à pH 7, la nucléo-protéine demeure inactive, mais elle redevient active si on dialyse à pH.3.

Sous l'influence de certains agents physiques (radiation ultraviolettes) ou chimiques (eau oxygénée, formol, acide nitreux) le virus perd son activité pathogénique tout en conservant ses propriétés antigéniques. Les deux fonctions (virulence et antigène) ne sont donc pas liées aux mêmes groupements chimiques de la molécule nucléo-protéinique.

Les cristaux isolés par Stanley sont virulents et continuent à l'être après 15 cristallisations successives. Le spectre d'absorption en lumière ultraviolette se trouve entre 2600 et 2650 $\text{\AA}$ et ce spectre coïncide avec la longueur d'onde qui annihile l'activité morbifique du cristal. Puisqu'une telle absorption d'énergie détruit la virulence, il s'ensuit que cette virulence est intimement liée à la nucléo-protéine cristallisée. Mais la protéine virulente, inactivée au préalable, continue à être cristallisable.

En collaboration avec Bawden et Pirie, Bernal et Frankuchen ont entrepris l'étude physique des cristaux de Stanley. Ils arrivèrent d'abord à cette conclusion que les cristaux de Stanley n'étaient pas de vrais cristaux, mais des paracristaux à structure fibreuse allongée. Mais depuis ils ont réussi la véritable cristallisation d'un virus provocateur de viroses végétales, celui de Bushy-Stunt (tomates). La nucléo-protéine de ce virus cristallise sous forme de dodécaèdres rhombiques parfaitement isotropes. Ces vrais

cristaux sont virulents à 10^{-7} g par centimètre cube, sont antigéniques (seuil 10^{-6} g) et leur activité pathologique n'est pas modifiée par des recristallisations répétées.

CONCLUSIONS

Que conclure des différentes théories en présence. Il semble que la première hypothèse (première dans notre exposition et première en date) qui identifiait à la taille près les microbes ordinaires et les ultragermes ne rallie plus actuellement un grand nombre de partisans. Le parasitisme obligatoire crée entre ces deux classes d'agents pathogènes une séparation beaucoup plus profonde qu'une simple différence de grandeur.

L'hypothèse dotant les ultragermes d'une vie plus primitive que celle des cellules autonomes, celle leur refusant la vie et considérant leur activité comme régie par les lois qui président aux processus diastatiques ont été toutes deux âprement défendues par des savants notoires, sans qu'aucun des arguments invoqués puisse entraîner une conviction générale.

La découverte récente de formes cristallines dotées de virulence et de pouvoir antigénique dans les viroïdes des végétaux ouvre des aperçus nouveaux, mais dont il serait imprudent de présumer la portée.

Ce que l'on peut admettre, sans préjuger de la nature des ultravirus, c'est que l'ultravirus intervient

dans le métabolisme cellulaire pour en dévier le rythme normal.

« On peut considérer l'infection, dit Stanley, comme l'introduction de quelques molécules d'un virus-protéine dans l'hôte réceptif. Ces quelques molécules paraissent avoir la faculté de diriger le métabolisme de l'hôte de façon que celui-ci fabrique, non des protéines normales, mais une grande quantité de virus-protéine. »

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU,

Vu : le Président de thèse,
TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ADANT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, III, 1055.
- BARNARD. — *Brit. Journ. of exp. Pathol.*, 1935, 16, 129.
- BECHHOLD. — *Kolloid. Zeitschr.*, 1934, 66, 329.
- BEYERINCK. — *Ver. Kon. Akad. v. Wetensch.*, Amsterdam, 1898, 6-5.
- BORDET. — *Ann. Inst. Past.*, 1925, 39, 717.
- BORDET et CIUCA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1920., 83, 1293. *Ann. Inst. Pasteur*, 1903, 17, 81.
- BORREL. — *C. R. Soc Biol.*, 1904, 57, 642.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 92, 348.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 111, 923.
- BRONFENBRENNER. — 1° *Congrès Intern. de Microbiol.*, Paris, 1930.
- BURNET. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1906, 20, 742.
- BURNET et ANDREWES. — *Zbl. f. Bakt.*, 1933, 130, 161.
- COWLES. — *J. Bacter.*, 1931, 22, 121.
- DARR. — 2nd *Int. Congr. of Microbiol.*, London, 1936, 27.
- DARR, et GRUNINGER. — *Zeitsch. f. Hyg. u. Inf. Krankh.*, 1922, 97, 209.
- DOOREN DE JONG (L. den.). — *Zbl. f. Bakt.*, 1931, 120, 16.
— *Zbl. f. Bakt.*, 1931, 122, 277.
— *Zbl. f. Bakt.*, 1934, 131, 401.
— *Zbl. f. Bakt.*, 1936, 136, 404.

ERRERA (Léo). — *Bull. Soc. Roy. Sc. Méd. et Nat.,*
Bruxelles 1903, 61, 15.

— *Recueil Inst. Botan. Univ.,* Bruxelles, 1903-6.

GRATIA. — *C. R. Soc. Biol.,* 1921, 74, 275.

— *Proc. Soc. exp. Biol. Méd.,* 1921, 18, 217.

— *C. R. Soc. Biol.,* 1921, 85, 25.

— *C. R. Soc. Biol.,* 1922, 87, 99.

— *C. R. Soc. Biol.,* 1923, 88, 629.

— *C. R. Soc. Biol.,* 1923, 89, 821.

— *Ann. Inst. Pasteur,* 1931, 46, 622.

— *Ann. Inst. Pasteur,* 1933, 50, 306.

— *C. R. Soc. Biol.,* 1934, 117, 228.

GRATIA et JAUMAIN. — *C. R. Soc. Biol.,* 1921, 85, 882.

HAUDUROY. — *Les ultravirus.* Masson, 1929.

HÉRELLE (D'). — *C. R. Acad. des Sc.,* 1917, 165, 372.

— *C. R. Acad. des Sc.,* 1919, 168, 631.

— *C. R. Soc. Biol.,* 1919, 82, 1237.

— *Le Bactériophage et son comportement.* Masson,
1926.

IWANOWSKY. — *Bull. Ac. Sc. St. Petbg.,* 1892, N. S., 5, 67.

— *Bull. Ac. Sc. St. Petbg.,* 1894, 35-67.

— *Zbl. f. Bakt.,* 1899, 5, 250.

KABESHIMA. — *C. R. Soc. Biol.,* 1920, 83, 219.

KENNETH SMITH. — *Nature,* 1935, 136, 395.

LAIDLAW et ELFORD. — *Proc. Roy. Soc.,* 1936, 120, 292.

LEVADITI C. et NICOLAU S. — *Ann. Inst. Past.,* 1923, 37,
1, 106.

LEVADITI C., SCHOEN et J. LEVADITI. — *C. R. Soc. Biol.,*
1934, 115, 1502.

LEVADITI C. et SCHOEN. — *C. R. Acad. des Sc.,* 1936, 202,
762.

LEVADITI C. et LEPINE P. — *Les ultravirus des ma-*
ladies humaines. Maloine, 1938.

- LEVADITI C. — *Presse Médicale*, 21 décembre 1938.
- LIPSCHUTZ. — *Wien. Klin. Woch.*, 1907, 20, 253.
- LOFFLER et FROSCH. — *Zbl. f. Bakt.*, 1898, 22, 371.
- LOMINSKY. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1936, 122, 769.
- LISBONNE et CARRIÈRE. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1922, 86,
569.
— *C. R. Soc. de Biol.*, 1923, 88, 724.
- MAITLAND W. B. et MAITLAND M. C. — *Lancet*, 1928,
596.
- RIVERS. — *Journ. Exp. Méd.*, 1931, 54, 453.
- ROUX. — *Bull. Inst. Pasteur*, 1903, I, I.
- SAN FELICE. — *Zeitsch. f. Hyg.*, 1913, 76, 257.
— *Zeitsch. f. Hyg.*, 1915, 79, 452.
- SCHLESINGER. — *Biochem. Zeitschr.*, 1934, 273, 306.
- STANLEY. — *Science*, 1935, 81, 2113.
— *Am. Journ. of Botany*, février 1937.
- STASSANO et BEAUFORT (de). — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93,
1380.
- TWORT. — *Lancet*, 1915, 3, 1241.
— *The Veter. Journ.*, 1922, 78, 283 et 324.
— *The Journ. of State Med.*, 1923, 31, 351.
— *Ann. Inst. Pasteur*, 1931, 47, 459.
- VELU. — *Notes de pathol. maroc.*, 1919.
- WOLLMANN. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1925, 39, 789.
— *Ann. Inst. Pasteur*, 1927, 41, 883.
— *Bull. Inst. Pasteur*, 1928, 26, 1.
— *Bull. Inst. Pasteur*, 1934, 32, 945.